LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

3. marts 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Pentavac, pulver og suspension til injektionsvæske, suspension

0. D.SP.NR.
20069

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pentavac

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Difteri, tetanus, pertussis (acellulær, komponent), polio (inaktiveret) og *Haemophilus influenza* type b konjugeret vaccine (adsorberet)

Én dosis (0,5 ml) færdigblandet vaccine indeholder:

Difteritoxoid[1] (30 Lf)	ikke mindre end 20 IE[2,3]
Tetanustoxoid[1]	ikke mindre end 40 IE[3,4] (10 Lf)
Bordetella pertussis-antigener	
Pertussistoxoid (PTxd)[1]	25 mikrogram
Filamentøst hæmagglutinin (FHA)[1]	25 mikrogram
Poliovirus (inaktiveret)[5]	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigen E[6]
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigen E[6]
Type 3 (Saukett)	26 D-antigen E[6]
Haemophilus influenzae type b polysaccarid konjugeret til tetanusprotein	10 mikrogram

[1]Adsorberet på aluminiumhydroxid, hydreret (0,3 mg Al^{3+})
[2] Som nedre konfidensgrænse (p = 0,95) og ikke under 30 IE som middelværdi
[3] Eller ækvivalent aktivitet bestemt ved vurdering af immunogenicitet
[4] Som nedre konfidensgrænse (p = 0,95)
[5] Dyrket i Vero-celler
[6] Disse antigenmængder er nøjagtig de samme, som de mængder, der tidligere blev udtrykt som 40-8-32 D-antigen-enheder for henholdsvis

virus type 1, 2 og 3 ved måling med en anden passende immunokemisk metode

Pentavac injektionsvæske fås ved opløsning af den konjugerede *Haemophilus influenza* type b vaccine i pulverform (hætteglas) med suspensionen af kombineret difteri, tetanus, acellulær pertussis og inaktiveret poliovaccine, adsorberet (færdigfyldt sprøjte).

Vaccinen kan indeholde spor af glutaraldehyd, neomycin, streptomycin og polymix B (se pkt. 4.4).
Hjælpestof(fer) som behandleren skal være opmærksom på:
Phenylalanin……12,5 mikrog
(se pkt. 4.4)
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og suspension til injektionsvæske, suspension
Pentavac består af en steril og hvidlig, uklar suspension og et hvidt og homogent pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering mod difteri, tetanus, pertussis, polio og invasive infektioner forårsaget af *Haemophilus influenza* type b (meningitis, septikæmi, cellulitis, artritis, epiglotitis, mm.):

- Til primær vaccination af spædbørn
- Til boostervaccination af børn som tidligere er blevet primært vaccinerede med denne vaccine eller en difteri-tetanus-helcelle eller acellulær pertussis-poliovaccine, uanset om denne var blandet med frysetørret konjugeret *Haemophilus influenza* type b vaccine eller ej.

4.2 Dosering og administration

Dosering:
Primær vaccination
Primær immunisering kan opnås ved at give 3 doser med et interval på 1-2 måneder, med start ved 2-3 måneders alderen eller 2 doser med et interval på 2 måneder, med start ved 3 måneders alder og en tredje dosis ved 12 måneders alderen.

Boostervaccination
En fjerde dosis bør gives inden for det andet leveår til børn, som er vaccineret med Pentavac (DTaP-IPV/Hib) (eller en difteri-tetanus-helcelle- eller acellulær pertussis-polio vaccine, blandet eller ikke med frysetørret konjugeret *Haemophilus Influenzae* type b vaccine) som en tre-dosers primær vaccination i alderen 2-6 måneder.

Yderligere data (f.eks. epidemiologiske data, opfølgning fra kliniske afprøvninger) kræves for at fastsætte behovet for yderligere doser af acellulær pertussis vaccine.

Et studie på 136 børn har vist, at Pentavac kan administreres samtidig med mæslinge-parotit-rubella vaccine (MMR) på to forskellige injektionssteder.

Indgivelsesmåde:
Pentavac skal injiceres intramuskulært. Det foretrukne injektionssted er hos spædbørn i det øvre anterolaterale område på låret og hos ældre børn i deltoideus muskelen.

Vaccinen må ikke gives intradermalt eller intravenøst. Injicer ikke intravaskulært. Vær sikker på, at nålen ikke penetrerer et blodkar.

Pentavac skal injiceres umiddelbart efter, at den frysetørrede substans er blandet med suspensionen.

For instruktioner om restitutionen af lægemidlet inden indgivelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Kendt systemisk overfølsomhedsreaktion over for en eller flere af komponenterne i Pentavac, anført under pkt. 6,1 eller anden vaccine med samme indholdsstoffer, eller over for pertussisvacciner (enten acellulære eller helcellepertussis).

Som med andre vacciner skal vaccination med Pentavac udsættes ved tilfælde af

- feber eller svær akut sygdom.
- progressiv encefalopati
- Encefalopati inden for 7 dage efter indgivelse af en tidligere dosis af en hvilken som helst vaccine, der indeholder pertussis-antigener (enten helcelle- eller acellulære pertussisvacciner).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlig advarsel

- Eftersom hver dosis kan indeholde umålelige spor af glutaraldehyd, neomycin, streptomycin og polymyxin B, bør forsigtighed udvises, når vaccinen gives til personer, som er overfølsomme over for disse substanser.

- Vaccinens immunogenicitet kan reduceres af immunosuppressiv behandling eller af immuninsufficiens. Det anbefales, at vaccinationen udskydes, indtil sådan sygdom eller behandling er afsluttet. Selv om antistofresponet kan være begrænset, anbefales vaccination af personer med kronisk immuninsufficiens - såsom hiv-infektion.

- Hvis Guillain-Barré syndrom eller neuritis brachialis er opstået efter tidligere indgivelse af vaccine indeholdende tetanustoxoid, skal beslutningen om at give en vaccine indeholdende tetanustoxoid baseres på en omhyggelig overvejelse af de potentielle fordele og mulige risici, såsom hvorvidt det primære vaccinationsprogram er blevet gennemført. Vaccination kan normalt retfærdiggøres i tilfælde med spædbørn, hvis primære vaccinationsprogram ikke er fuldført (dvs. at der er givet færre end tre doser).

- Der skal tages højde for den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer ved indgivelse af den primære vaccinationsserie hos præmature spædbørn (født ≤ 28. gestationsuge) og særligt hos personer med tidligere respiratorisk immaturitet i anamnesen. Da fordelen ved vaccination er stor for denne gruppe af spædbørn, bør vaccination ikke undlades eller udsættes.

  Pentavac giver ikke beskyttelse mod infektionssygdomme forårsaget af andre typer af *Haemophilus influenzae* eller mod meningit af anden oprindelse.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Må ikke indgives ved intravaskulær injektion: Sørg for at kanylen ikke trænger ind i et blodkar.
  Som med alle injicerbare vacciner, skal vaccinen gives med forsigtighed til personer med thrombocytopeni eller en blødningsforstyrrelse, da der kan opstå blødning efter en intramuskulær indgivelse i disse personer.
- Forud for indgivelse af en hvilken som helst dosis af Pentavac, skal modtagerens forælder eller værge udspørges om modtagerens personlige anamnese, familiens anamnese og den aktuelle helbredstilstand - herunder tidligere vaccinationer (helbredstilstand og eventuelle uønskede hændelser efter tidligere vaccinationer).
- Synkope kan opstå efter og endda før vaccination som en psykogen reaktion på kanylestik. De nødvendige foranstaltninger bør være til stede for at undgå fald eller skader i forbindelse med synkope.
- Hvis nogen af følgende reaktioner vides at være forekommet i tidsmæssig relation til modtagelse af pertussisholdig vaccine, skal beslutningen om at give yderligere doser af pertussisholdige vacciner overvejes nøje:
  - Feber på ≥ 40 °C inden for 48 timer uden anden påviselig årsag,
  - Kollaps eller choklignende tilstand (hypotonisk hyporesponsiv episode) inden for 48 timer efter vaccination,
  - Utrøstelig, vedvarende gråd varende ≥ 3 timer, optrædende inden for 48 timer efter vaccination,
  - Kramper med eller uden feber, optrædende inden for 3 dage efter vaccination.
  - Før injektion af et biologisk produkt skal den person, der er ansvarlig for indgivelsen, tage alle kendte forholdsregler for at forebygge allergiske eller andre reaktioner. Som med alle

injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelige til umiddelbar anvendelse i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgivelse af vaccinen.

Pentavac indeholder phenylalanin, ethanol og natrium
Pentavac indeholder 12,5 mikrog phenylalanin i hver 0,5 ml dosis. Phenylalanin kan være skadeligt for personer med phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.
Pentavac indeholder 2 mg alkohol (ethanol) pr. 0,5 ml dosis. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.
Pentavac indeholder mindre end 1 mmol natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sporbarhed
For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Med undtagelse af immunosuppressiv behandling (se pkt. 4.4), er der ikke rapporteret klinisk signifikant interaktion med andre behandlinger eller biologiske produkter. Et specielt interaktionsstudie er udført, hvor man undersøgte samtidig administration med MMR.

Der er blevet påvist antigenuri i visse tilfælde efter indtagelse af Pentavac. Derfor har påvisning af urin-antigen måske ikke nogen sikker diagnostisk værdi i mistænkt *Haemophilus influenza* type-b sygdom inden for to uger efter immunisering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ikke relevant. Denne vaccine er kun til pædiatrisk anvendelse.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.
Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er rangordnet efter hyppighed under anvendelse af følgende konvention:

- Meget almindelig ≥1/10
- Almindelig ≥1/100 til <10
- Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100
- Sjælden ≥1/10 000 til 1/1000
- Meget sjælden <1/10 000
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Baseret på spontan indberetning, er disse bivirkninger meget

sjældent indberettet efter anvendelse af Pentavac efter markedsføring. Eftersom disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at bestemme hyppigheden pålideligt eller fastlægge en årsagssammenhæng med eksponering for vaccinen.

I kliniske studier med spædbørn, som modtog Pentavac som primær vaccination, er de hyppigste indberettede bivirkninger reaktioner på injektionsstedet, unormal gråd, irritabilitet og feber.
Disse tegn og symptomer indtraf sædvanligvis indenfor 48 timer efter vaccination. De forsvandt spontant uden at kræve specifik behandling. Efter de primære serier har hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet tendens til at stige ved boosterdosen.

Immunsystemet
• *Ikke kendt:*
- Anafylaktiske reaktioner såsom ansigtsødem, Quinckes ødem eller shock.
- Der har været sjældne indberetninger om neuritis brachialis og Guillain-Barré-syndrom efter indgivelse af andre vacciner, der indeholdt tetanus-toxoid.

Metabolisme og ernæring
• *Meget almindelig:*
- Anoreksi (spiseforstyrrelser)

Psykiske forstyrrelser
• *Meget almindelig:*
- Nervøsitet (irritabilitet)
- Unormal gråd

• *Almindelig:*
- Søvnløshed (søvnforstyrrelser)

• *Ikke almindelig:*
- Forlænget utrøstelig gråd

Nervesystemet
• *Meget almindelig:*
- Somnolens (døsighed)

• *Ikke kendt:*
- Kramper med eller uden feber
- Hypotonisk reaktion eller hypotoniske-hyporesponsive episoder (HHE)

Mave-tarmkanalen
• *Meget almindelig:*
- Opkastning

• *Almindelig:*
- Diaré

Hud og subkutant væv
• *Ikke kendt:*
- Udslæt
- Nældefeber

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
• *Meget almindelig:*
- Rødme på injektionsstedet
- Pyrexia (feber) ≥ 38 °C
- Hævelse på injektionsstedet
- Smerter på injektionsstedet
1
• *Almindelig:*
- Induration på injektionsstedet
2
• *Ikke almindelig:*
- Pyrexia (feber) ≥ 39 °C
- Rødme og hævelse ≥ 5 cm på injektionsstedet

• *Sjælden:*
- Pyrexia > 40 °C (høj feber)
- Ødematøse reaktioner på en eller begge nedre extremiteter kan opstå efter vaccination med vacciner, der indeholder *Haemophilus influenzae* type b. Hvis en sådan reaktion opstår, sker det hovedsageligt efter primære injektioner, og ses inden for de første få timer efter vaccinationen. Associerede symptomer kan omfatte cyanose, rødmen, forbigående purpura og kraftig gråd. Alle hændelser forsvinder spontant uden følgesymptomer inden for 24 timer.

• *Ikke kendt:*
- Større reaktioner på injektionsstedet (> 50 mm), herunder omfattende hævelse af ekstremiteter fra injektionsstedet uden for et eller begge led er indberettet om børn. Disse reaktioner start indenfor 24-72 timer efter vaccination og kan forbindes med erytem, varme, ømhed eller smerter på injektionsstedet, og de forsvinder spontant indenfor 3-5 dage. Risikoen synes at være afhængig af antallet af tidligere doser af vaccination, der indeholder accellulær pertussis med større risiko efter 4. og 5. dosis.

Der har været sjældne indberetninger om neuritis brachialis og Guillain-Barré syndrom efter indgivelse af andre tetanustoxoidholdige vacciner.

Yderligere oplysninger vedrørende særlig populationer:
Apnø hos præmature spædbørn (≤ 28 gestationsuge) (se pkt. 4.4)

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering
Ikke relevant.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Terakoterapeutisk klassifikation: Kombinerede bakterielle og virale vacciner (diphtheria-*Haemophilus influenza* b-pertussis-poliomyelitis-tetanus).
ATC-kode: J 07 CA 06.

Når PRP administreres alene induceres et serologisk respons, men dette er kun svagt immunogent hos spædbørn. Den kovalente binding af PRP til tetanusprotein danner konjugatet til et T-celle-afhængigt antigen, hvilket inducerer et IgG anti-PRP-specifikt respons hos spædbørn og kan bibringe et immunologisk minde.

Immunrespons efter primær vaccination:
Immunogenicitetstudier hos spædbørn, som har fået tre doser af Pentavac fra og med 2 måneders alderen, har vist, at en måned efter tredie dosis udviklede alle et beskyttende antistofniveau (≥ 0,01 IE/ml) mod både difteri og tetanus antigen; mere end 88 % af spædbørnene udviklede en firefoldig øgning af PT og FHA antistoffer.
Mindst 99 % af børnene havde antistofstitre mod poliovirus type 1, 2 og 3. Mindst 92 % af børnene udviste anti-PRP titre over 0,15 µg/ml.

I Senegal-effektstudiet, blev den beskyttende effekt af denne acellulære pertussisvaccine efter primær vaccination med 3 doser og efter 18 måneder uden boostervaccination, fundet lavere end Pasteur Mérieux helcelle pertussiskontrol vaccinen. Lavere reaktogenicitet blev vist for denne acellulære pertussisvaccine i 2 kontrollerede kliniske studier, når den blev sammenlignet med den samme helcelle pertussisvaccine.

Et immunogenicitetsstudie i Sverige, hvor 3 doser Pentavac blev givet med start ved 3 måneders alderen, har vist resultater af samme størrelse, hvad angår antistofrespons og serokonversion.

Disse kliniske studier har vist, at anti-PRP antistofstitre efter primær vaccination med Pentavac er lavere, end de som blev opnået, efter at en acellulær difteri-tetanus-cellulær pertussis-poliovaccine (TETRAVAC™) blev administreret samtidigt med konjugeret *Haemophilus influenza* type b vaccine på to separate injektionssteder. Den kliniske betydning af denne interaktion er imidlertid ikke signifikant efter den tredje dosis, uanset hvilket vaccinationsskema der blev anvendt.

Immunrespons efter boosterinjektion:
Immunogenicitetstudier på små børn, som har fået en primær vaccination på tre doser med Pentavac og en boosterdosis ved 15-18 måneders alderen, har vist høje antistofrespons mod alle komponenter. Desuden viste over 99 % af børnene anti-PRP titre over 1,0 µg/ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber
-

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata
-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Injektionsvæske, suspension:
Formaldehyd
Phenoxyethanol
Ethanol, vandfrit
Medium 199 Hanks uden phenolrødt [kompleks blanding af aminosyrer (herunder fenylalanin), mineralsalte, vitaminer og andre stoffer (såsom glucose)]
Iseddikesyre og/eller natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

Frysetørret substans:
Trometamol
Saccharose
Koncentreret saltsyre til pH-justering
Vand til injektionsvæsker

For adjuvans: se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder
Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

4 år.
Vaccinen skal injiceres straks efter færdigblanding (rekonstitution).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C).
Vaccinen må ikke fryses.

For opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Frysetørret substans:

Hætteglas til enkeltdosering (glas) med prop af elastomer (chlorbutylelastomer) og aftagelig hætte (aluminium/polypropylen).

Injektionsvæske, suspension:

0,5 ml fyldt injektionssprøjte til enkeltdosering (glas) med stempel (bromobutyl eller chlorobutyl med fastsiddende nål og nålebeskytter (elastomer).

0,5 ml fyldt injektionssprøjte til enkeltdosering (glas) med stempel (bromobutyl eller chlorobutyl), og spidshætte (elastomer) uden nål.

0,5 ml fyldt injektionssprøjte til enkeltdosering (glas) med stempel (bromobutyl eller chlorobutyl) og spidshætte (elastomer), med 1 separat nål (til hver injektionssprøjte).

0,5 ml fyldt injektionssprøjte til enkeltdosering (glas) med stempel (bromobutyl eller chlorobutyl) og spidshætte (elastomer), med 2 separate nåle (til hver injektionssprøjte).
Pakninger med 1 eller 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- For sprøjter uden fastgjorte nåle skal nålen fastgøres til sprøjten og dreje den en kvart omgang.
- Omryst den fyldte sprøjte indeholdende suspensionen indtil indholdet bliver homogent.
- Injicer suspensionen i hætteglasset med pulver.
- Omryst forsigtigt hætteglasset indtil pulveret er fuldstændigt opløst og et mælkehvidt udseende er opnået.
- Træk straks den rekonstituerede vaccine op i sprøjten.
- Omryst forsigtigt den fyldte sprøjte og injicer straks.

- Hvis den rekonstituerede vaccine opdeles i en transparent fase og gellignende fase skal sprøjten omrystes kraftigt før indgivelse.
- Det mælkehvide udseende af den rekonstituerede vaccine er normalt.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Repræsentant
Sanofi A/S
Lyngbyvej 2
2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

30187

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. september 1998

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. marts 2025